





1/1-FAMPAT-©Questel**Family Accession Nbr**

20090091888338

Patent NumberWO9818474 A1 19980507 [WO9818474]    **STG:** International publication with international search report**AP:** 1997WO-EP05848 19971023DE19645044 A1 19980507 [DE19645044]    **STG:** Doc. laid open (First publication)**AP:** 1996DE-1045044 19961031**Title**

USE OF URSODEOXYCHOLIC ACID FOR THE TOPICAL TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE MUCOUS MEMBRANES

Abstract

(WO9818474)

Ursodeoxycholic acid or its pharmaceutically acceptable derivatives are used for the topical treatment of inflammatory diseases of the mucous membranes in general, in particular of the digestive tract and above all of chronic inflammatory diseases of the intestines.

Designated States

(WO9818474)

CA JP US

European patent : AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

Priority Details

1996DE-1045044 19961031

Inventor(s)

TAUSCHEL HORST-DIETMAR

Patent Assignee

FALK PHARMA GMBH

TAUSCHEL HORST DIETMAR

Orig. Patent Assignee

DR. FALK PHARMA GMBH ; Leinenweberstrasse 5 D-79108 Freiburg (DE) (except US)

TAUSCHEL, Horst-Dietmar ; Hinterdorfstrasse 29 D-77955 Ettenheim (DE) (only US)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/575	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/18474 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Mai 1998 (07.05.98)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/05848</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Oktober 1997 (23.10.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 45 044.6 31. Oktober 1996 (31.10.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. FALK PHARMA GMBH [DE/DE]; Leinenweberstrasse 5, D-79108 Freiburg (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TAUSCHEL, Horst-Dietmar [DE/DE]; Hinterdorfstrasse 29, D-77955 Ettenheim (DE).</p> <p>(74) Anwalt: LEDERER, KELLER & RIEDERER; Prinzregentenstrasse 16, D-80538 München (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(54) Title: USE OF URSODEOXYCHOLIC ACID FOR THE TOPICAL TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE MUCOUS MEMBRANES</p> <p>(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON URSODEOXYCHOLSÄURE ZUR TOPISCHEN BEHANDLUNG VON ENTZÜNDUNGSEKRANKUNGEN DER SCHLEIMHÄUTE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Ursodeoxycholic acid or its pharmaceutically acceptable derivatives are used for the topical treatment of inflammatory diseases of the mucous membranes in general, in particular of the digestive tract and above all of chronic inflammatory diseases of the intestines.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Erfindungsgemäß wird die Verwendung von Ursodeoxycholsäure oder deren pharmazeutisch verträglichen Derivate zur topischen Behandlung von Entzündungserkrankungen der Schleimhäute allgemein, insbesondere des Verdauungstraktes und vor allem von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zur Verfügung gestellt.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

**Verwendung von Ursodeoxycholsäure zur
topischen Behandlung von Entzündungs-
erkrankungen der Schleimhäute**

Ursodeoxycholsäure (UDCA) ist eine körpereigene, in der menschlichen Galle vorkommende tertiäre Gallensäure, die hier am Gesamtspektrum der Gallensäuren jedoch nur einen geringen Anteil von etwa 1 % hat. Im Gegensatz zu den in der Galle anteilmäßig dominierenden mehr lipophilen Gallensäuren wie Chenodeoxycholsäure (CDCA) und Cholsäure (CA) und den lipophilen toxischen Gallensäuren Deoxycholsäure (DCA) und Lithocholsäure (LCA) ist die UDCA eine hydrophile/lipophobe Gallensäure mit nur geringem detergentienartigen Verhalten, woraus kein oder nur sehr geringes toxisches und Zellmembranschädigendes Potential resultiert.

Diese Eigenschaften der UDCA haben dazu geführt, daß UDCA heute als Therapeutikum zur Behandlung cholestatischer Lebererkrankungen, insbesondere der primär biliären Zirrhose (PBC), aber auch der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) dient. Unter der oralen Therapie mit UDCA kommt es zu einer Anreicherung der UDCA in der Galle zu ca. 50 %, wodurch der relative Anteil der lipophilen, mehr Leber-toxischen Gallensäuren zurückgedrängt wird und UDCA ihre leberschützende Wirkung entfalten kann.

UDCA wird rasch im oberen Darmtrakt resorbiert und zirkuliert im s.g. enterohepatischen Kreislauf, da sie weitestgehend über die Galle wieder sezerniert wird. Ihre Anreicherung in der Galle und die relative Verschiebung des Gallensäurespektrums beruht weitestgehend darauf, daß UDCA die Resorption von insbesondere der CDCA im oberen Darmtrakt inhibiert.

Es ist bekannt, daß UDCA ein Sauerstoff-Radikalfänger und ein Antioxidans ist (XIV International Bile Acid Meeting, Falk Symposium No. 93, Freiburg, 1996), während lipophile Gallensäuren (DCA) Lipid-Peroxidation in Macrophagen vermutlich durch die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale bewirken (Journal of Hepatology, Supplement No. 1, Vol. 23, 1995, Abstract No. P/C14/274, Seite 161). Es ist auch bekannt, daß UDCA die Bildung des potenten Entzündungsmediators Stickoxid (NO) durch Hemmung der NO-Synthese inhibiert (Hepatology 22, No. 4, PT.2, Supplement, 1995, Seite 361 A, Abstract No. 1020).

Aufgrund der zuvor beschriebenen Wirkmechanismen wurden Studien durchgeführt, inwieweit UDCA durch die Hemmung der NO-Synthese und seine Sauerstoff-Radikalfängerfunktion eine wirksame Substanz zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen sein könnte. In tierexperimentellen Studien an Ratten mit entzündlichen Darmmodellen konnte gezeigt werden, daß UDCA den Schweregrad sowohl der Indomethacin-induzierten Ileitis als auch den der Trinitrobenzensulfonsäure (TNB)-induzierten Colitis abschwächt (Gastroenterology, Vol. 106, No. 4, Supplement, 1994, Seite A 716; Gastroenterology, Vol. 108, No. 4, Supplement, 1995, Seite A 854) und auch die Leukozyten-Adhäsion am Endothel im Indomethacin-induzierten Ileitis-Modell verringert (Gut, International Journal of Gastroenterology and Hepatology, 4th United European Gastroenterology Week, 17. - 21. September 1995, Abstract 978).

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind Erkrankungen, deren Ätiopathogenese bis heute nicht geklärt ist. Ihre Behandlung ist daher derzeit eine rein symptomatische. Da es sich nach bisherigen Erkenntnissen mit großer Wahrscheinlichkeit um ein multifaktorielles Geschehen handelt, was letztlich zu den chronischen Darmentzündungen führt, gibt es eine Vielzahl therapeutischer Ansätze mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, wobei die erfolgreichsten

therapeutische Substanzen die sind, die multifaktoriell wirksam sind, wie z.B. Glucocorticosteroide und Mesalazin (5-Aminosalicylsäure/5-ASA). Diese Substanzen wirken primär durch Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren und/oder durch Unschädlichmachen von diesen Entzündungsmediatoren, wie z.B. durch Radikalfängermechanismen.

Eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, meist in Form einer Colitis ulcerosa, seltener als Morbus Crohn tritt häufig bei Patienten auf, die an einer primär-sklerosierenden Cholangitis (PSC) leiden. So leiden etwa 80 % der Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) gleichzeitig an einer solchen mit der PSC assoziierten chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Eine Behandlung solcher Patienten mit UDCA zeigte keine therapeutische Wirkung auf die chronisch entzündliche Darmerkrankung. Die Patienten wiesen sogar teilweise eine erhöhte Durchfallrate auf (Gastroenterology, Vol. 102 (4 Part 2), 1992, Abstract A 690; The American Journal of Surgery, Vol. 158, September 1989, 205-217; Journal of Hepatology, 20, 1994, 57-64). Daher haben sich die tierexperimentellen Befunde bei menschlichen Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen die auf konventionelle Weise mit UDCA behandelt wurden, nicht bestätigt.

Es stellt sich damit die Aufgabe ein Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, mit dem Entzündungserkrankungen der Schleimhäute allgemein, insbesondere des Verdauungstraktes und vor allem chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, erfolgreich behandelt werden können.

Die Lösung dieser Aufgabe beruht auf dem überraschenden Befund, daß Ursodeoxycholsäure dann gegen Entzündungen der Schleimhäute wirksam ist, wenn sie am Ort der Entzündung freigesetzt wird und topisch wirkt, während eine übliche Verabreichung der UDCA nicht die gewünschte Wirkung zeigt. Insbesondere können mit einer UDCA-Formulierung, die eine

verminderte Resorption von UDCA und eine verstärkte Freisetzung am Entzündungsort aufweist, Patienten mit chronischen Darmentzündungen, insbesondere mit einer Colitis ulcerosa- oder Morbus Crohn-Erkrankung wirksam behandelt werden.

Erfindungsgemäß wird daher die Verwendung von Ursodeoxycholsäure oder von deren pharmazeutisch verträglichen Derivaten zur topischen Behandlung von Entzündungen der Schleimhäute zur Verfügung gestellt.

Erfindungsgemäß kann UDCA durch topische Verabreichung außer zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen auch zur Behandlung von Proctitis und Proctosigmoiditis sowie von Analproblemen wie z.B. Hämorrhoidalleiden verwendet werden. Ferner kann die UDCA erfindungsgemäß vorteilhaft bei Strahlencolitis, Strahlenenteritis und infektiösen Darmerkrankungen eingesetzt werden. Generell kann die UDCA aber durch topische Verabreichung zur Behandlung von beliebigen Entzündungen aller Schleimhäute des menschlichen oder tierischen Körpers verwendet werden.

Unter dem Begriff topische Verabreichung oder topische Behandlung wie er erfindungsgemäß verwendet wird, ist zu verstehen, daß UDCA als ein Arzneimittel formuliert und verabreicht wird, das UDCA an den entzündeten Stellen selbst in ausreichend hohen Konzentrationen freisetzt, so daß die UDCA topisch wirken kann. Zu solchen Arzneimitteln zählen beispielsweise Kapseln zur oralen Verabreichung mit pH-modifizierter UDCA-Freisetzung aus Pellets/Granulat oder Tabletten mit pH-modifizierter Freisetzung sowie rektale Formulierungen wie Klysmen, Gel, Schaum, Suppositorien sowie Creme und Salbe zur analen/perianalen Verabreichung.

Die Herstellung von Arzneimitteln, die einen Arzneistoff erst an bestimmten Stellen freisetzen, ist im Stand der Technik im Prinzip bekannt und erfolgt erfindungsgemäß mit den üblichen pharmazeutisch verträglichen Zusatz- und Hilfsstoffen. Ein

- 5 -

Fachmann kann die im Stand der Technik beschriebene Herstellung entsprechender Arzneimittel anpassen und ein Arzneimittel zur erfindungsgemäßen Verabreichung bereitstellen.

So kann ein orales Arzneimittel mit einem Magensaft-beständigen Überzug zur Verfügung gestellt werden, das die UDCA erst am Entzündungsort im Darm freisetzt. Zu diesem Zweck sind zahlreiche Überzugsmittel bekannt, wie Celluloseacetatphtalate, Carboxymethylethylcellulose in Verbindung mit Eudragit, Polyvinylacetatphtalat und Copolymere von Methacrylsäure mit Acryl- und/oder Methacrylsäureestern (Handelsbezeichnung Eurtragit®, Röhm Pharma GmbH). Es ist ebenfalls bekannt, wie man durch Abmischen eines bei pH-Werten von 5-8 wasserlöslichen Carboxylgruppen-haltigen Polymeren mit einem einen nicht wasserlöslichen Film bildenden Polymeren durch den zunehmenden Anteil des letzteren die Wirkstofffreisetzung immer weiter in die unteren Darmabschnitte verlagern kann. Hierzu kann auf die EP-A-152 038 verwiesen werden.

Orale Arzneimittel, die UDCA erfindungsgemäß am Entzündungsort freisetzen, können beispielsweise dadurch hergestellt werden, daß man den Wirkstoff in der flüssigen Phase des Überzugsmittels löst und die Masse trocknet. In diesem Fall liegt der Wirkstoff in einer aus dem Hüllmaterial gebildeten Matrix in homogener Verteilung vor. Bevorzugt wird jedoch ein Arzneimittel in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pellets, Streukügelchen, Granulaten, Kristallen oder Pulvern zur Verfügung gestellt und dieses kann auch noch mit einem entsprechenden Hüllstoff überzogen werden, so daß die UDCA und der Hüllstoff in getrennten Phasen vorliegen.

Bevorzugt kann die UDCA in einem Arzneimittel mit kontrolliertem Freigabeprofil zur Verfügung gestellt werden wie es für den Arzneistoff Budenosid in der DE-A-43 32 394 beschrieben ist. Durch Anpassung des dort beschriebenen

Verfahrens können entsprechende orale Dosierungsformen mit UDCA hergestellt werden.

Im Prinzip können aber beliebige im Stand der Technik bekannte Verfahren zur Herstellung von Magensaft-resistenten Arzneimitteln bzw. Arzneimitteln mit verzögerter Freigabe erfindungsgemäß zur Formulierung der UDCA herangezogen werden, sofern sichergestellt ist, daß eine ausreichend hohe UDCA-Konzentration in den entzündeten Darmregionen gewährleistet wird.

Die Formulierung eines Arzneistoffs in rektalen Formulierungen wie Klysmen, Gel, Schaum, Suppositorien sowie Cremes und Salben zur analen/perianalen Verabreichung ist dem Fachmann geläufig. Die dabei üblichen Zusatz- und Hilfsstoffe sind bekannt.

Die topische Verabreichung der UDCA erfolgt erfindungsgemäß über Arzneimittel, die bevorzugt bis zu 2000 mg, stärker bevorzugt 250 mg bis 2000 mg UDCA pro Formulierungseinheit, insbesondere 500 mg bis 1000 mg UDCA pro Formulierungseinheit enthalten.

Außer der Ursodeoxycholsäure selbst können ebenfalls pharmazeutisch verträgliche Derivate der Ursodeoxycholsäure verwendet werden, insbesondere nicht oder nur schlecht resorbierbare Derivate der UDCA, wodurch die topische Wirkung bevorzugt wird. Geeignete Derivate sind dem Fachmann bekannt oder können durch Routineversuche aufgefunden werden. Hier können besonders pharmazeutisch verträgliche Salze der UDCA wie die Natrium-, Kalium- und Cholinsalze genannt werden.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

- 7 -

Beispiel 1Magensaftresistente Filmtabletten zu 500 mg:

Zur Herstellung von einem Ansatz für 10.000 Tabletten, wobei 1 Tablette 500 mg Ursodeoxycholsäure enthält, werden

5 kg mikronisierte Ursodeoxycholsäure mit
1 kg Maisstärke ca. 30 Minuten gemischt.

Das erhaltene Gemisch wird unter Zugabe von
100 g Polyvinylpyrrolidon gelöst in
500 g Ethanol
befeuchtet, homogen geknetet und granuliert.
Das Gemisch wird bei 50°C getrocknet. Nach dem
Trocknen werden zu dem Granulat
500 g mikrokristalline Cellulose
350 g Maisstärke
30 g Siliciumdioxid und
20 g Magnesiumstearat zugegeben. Nach intensiver
Vermischung wird das erhaltene Gemisch zu Tabletten
von 700 mg verpreßt.

Die Tabletten werden mit
300 g Eudragit® L, gelöst in 3 kg Ethanol, überzogen.

Die so erhaltenen magensaftresistenten Film-
tabletten sind 1 Stunde resistent in künstlichem
Magensaft, pH 1,2.

Beispiel 2Ursodeoxycholsäure-pellets mit verzögerter Freigabe

1 Dosierung enthält 250 mg Ursodeoxycholsäure (UDCA).

- 8 -

250 mg Ursodeoxycholsäure
125 mg mikrokristalline Cellulose

werden mit einer Lösung von

10 mg Eudragit® RL in
100 mg Ethanol befeuchtet und homogen gemischt.

Das feuchte Gemisch wird auf bekannte Weise extrudiert und zu Pellets von 1,2 - 1,5 mm Durchmesser geformt.

Die Pellets werden getrocknet und mit

15 mg Eudragit® L, gelöst in 150 mg Ethanol, beschichtet.

Freigabecharakteristik:

- 1 Stunde resistent in künstlichem Magensaft, pH 1,2.
- bei pH 7,2:

Minuten	30	60	120	180
Freigabe UDCA	<5%	22%	60%	>90%

Beispiel 3

Suppositorien zu 500 mg:

Zur Herstellung von einem Ansatz zu 1.000 Suppositorien, wobei ein Suppositorium 500 mg Ursodeoxycholsäure enthält, werden

500 g mikronisierte Ursodeoxycholsäure in
1,8 kg bei 45°C geschmolzenem Hartfett einsuspendiert. Die

- 9 -

geschmolzene Masse wird in Formen ausgegossen und abgekühlt.

Beispiel 4

Klysma 500 mg/60ml:

Zur Herstellung von einem Ansatz von 100 Klysmen (entspricht 6 Liter), wobei ein Klysma 500 mg Ursodeoxycholsäure in 60 ml enthält, werden

50 g	mikronisierte Ursodeoxycholsäure in einer Lösung von
20 g	Natriumbenzoat
50 g	Propylenglykol und
50 g	Xanthangummi in
6 l	destilliertem Wasser suspendiert.

60 ml dieser Suspension werden in geeignete Klysmenbehälter abgefüllt.

Beispiel 5

Schaum 250 mg pro 10 ml (entspricht 100 ml Schaum):

Ein Ansatz für 1.000 Schaumpackungen entspricht 10 Liter.

450 g	Lanett O
90 g	Emulgin B1
90 g	Emulgin B2
10 g	Sorbinsäure
100 g	destilliertes Wasser werden in
9.800 ml	Propylenglykol gelöst.

In dieser Lösung werden

250 g	mikronisierte Ursodeoxycholsäure suspendiert.
-------	---

- 10 -

Je 10 ml dieser Suspension werden in eine entsprechende Druckgaspackung (z.B. Aluminiummonoblockdose, 100 ml mit Flüssigkeitsventil, Schild und Dosierkopf) unter Zusatz eines Treibgases (Druck > 1,5 bar, wie z.B. Isobutan, n-Butan, Gemisch aus Propan/n-Butan) abgefüllt.

Aus einer Druckgaspackung sind ca. 100 ml Schaum, enthaltend 250 mg Ursodeoxycholsäure, zu entnehmen.

Beispiel 6

Ursodeoxycholsäurecreme 250 mg/5 g

Ein Ansatz entspricht 1 kg.

50 g	mikronisierte Ursodeoxycholsäure wird in folgende Creme eingearbeitet und homogenisiert.
250 mg	Methylparaben
150 mg	Propylparaben
10 g	Natriumlaurylsulfat
120 g	Propylenglykol
250 g	Stearylalkohol
250 g	flüssiges Paraffin
319.6 g	destilliertes Wasser

Patentansprüche:

1. Verwendung von Ursodeoxycholsäure oder einem pharmazeutisch verträglichem Derivat davon zur topischen Behandlung von Entzündungserkrankungen der Schleimhäute.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ursodeoxycholsäure oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon zu einem Arzneimittel mit pH-modifizierter Wirkstoff-Freisetzung zur oralen Verabreichung formuliert wird.
3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die Ursodeoxycholsäure oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon als Kapsel mit Pellets/Granulat oder als Tablette formuliert wird.
4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ursodeoxycholsäure oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon zu einem Arzneimittel zur rektalen Verabreichung formuliert wird.
5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei die Ursodeoxycholsäure oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon als Klysma, Gel, Schaum oder Suppositorium formuliert wird.
6. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ursodeoxycholsäure oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon zu einem Arzneimittel zur analen/perianalen Verabreichung formuliert wird.
7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei die Ursodeoxycholsäure oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon als Creme oder Salbe formuliert wird.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-7 zur Behandlung von Entzündungen des Verdauungstraktes.

- 12 -

9. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, insbesondere von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, zur Behandlung von Proctitis und Proctosigmoiditis sowie von Analproblemen, insbesondere Hämorrhoidalleiden, oder zur Behandlung von Strahlencolitis, Strahlenenteritis und infektiösen Darmerkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/05848

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/575

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COENEN C ET AL: "[Severe backache in clinically inactive ulcerative colitis]. Schwere Lumbalgie bei klinisch inaktiver Colitis ulcerosa." FORTSCHRITTE DER MEDIZIN, vol. 111, no. 30, 30 October 1993, GERMANY, pages 476-478, XP002055421 see page 477, left-hand column, line 10-13 ---	1-9
X	WO 96 20696 A (EASTMAN KODAK CO ;RUDDY STEPHEN B (US); EICKHOFF W MARK (US); LIVE) 11 July 1996 see page 3, line 26-26 see page 8-9; example 3 --- -/--	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 February 1998

Date of mailing of the international search report

27.02.98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herrera, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/05848

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ²	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 00126 A (MONTEFARMACO SPA ;BERLATI FABIO (IT); CESCHEL GIANCARLO (IT); CLER) 6 January 1994 see the whole document ---	1-9
P,X	KULLMANN F ET AL: "Ursodeoxycholic acid ameliorates, but chenodeoxycholic acid exacerbates indomethacin induced inflammation in rats." DIGESTIVE DISEASE WEEK AND THE 97TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, D.C., USA, MAY 11-14, 1997. GASTROENTEROLOGY 112 (4 SUPPL.). 1997. A1021. ISSN: 0016-5085, XP002055422 see abstract ---	1-9
P,X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 005, 30 May 1997 & JP 09 020679 A (YAKIDA AKIKUNI;TOKYO TANABE CO LTD), 21 January 1997, see abstract ---	1-9
P,X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 008, 29 August 1997 & JP 09 095496 A (KAKEN PHARMACEUT CO LTD;TAKAHASHI MAKOTO; OTA SHUNSAKU), 8 April 1997, see abstract ---	1-9
P,X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 009, 30 September 1997 & JP 09 124689 A (YAKIDA AKIKUNI;TOKYO TANABE CO LTD), 13 May 1997, see abstract ---	1-9
P,X	WO 97 18816 A (CHILDRENS HOSP MEDICAL CENTER) 29 May 1997 see page 5, line 3; claims 5,6,29,30 ---	1-9
A	RODA A ET AL: "IMPROVED INTESTINAL ABSORPTION OF AN ENTERIC COATED SODIUM URSODEOXYCHOLATE FORMULATION" PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 11, no. 5, May 1994, pages 642-647, XP000645007 ---	1-9
A	RODRIGUES C M P ET AL: "THE SITE-SPECIFIC DELIVERY OF URSODEOXYCHOLIC ACID TO THE RAT COLON BY SULFATE CONJUGATION" GASTROENTEROLOGY, vol. 109, no. 6, December 1995, pages 1835-1844, XP000645009 -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/05848

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9620696 A	11-07-96	US 5585108 A	17-12-96
		AU 4425496 A	24-07-96
		CA 2206998 A	11-07-96
		EP 0801558 A	22-10-97

WO 9400126 A	06-01-94	IT 1255450 B	31-10-95

WO 9718816 A	29-05-97	AU 7737796 A	11-06-97

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05848

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/575

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	COENEN C ET AL: "[Severe backache in clinically inactive ulcerative colitis]. Schwere Lumbalgie bei klinisch inaktiver Colitis ulcerosa." FORTSCHRITTE DER MEDIZIN, Bd. 111, Nr. 30, 30.Oktober 1993, GERMANY, Seiten 476-478, XP002055421 siehe Seite 477, linke Spalte, Zeile 10-13 ---	1-9
X	WO 96 20696 A (EASTMAN KODAK CO ;RUDDY STEPHEN B (US); EICKHOFF W MARK (US); LIVE) 11.Juli 1996 siehe Seite 3, Zeile 26-26 siehe Seite 8-9; Beispiel 3 --- -/-	1-9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Februar 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27. 02. 98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herrera, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 00126 A (MONTEFARMACO SPA ;BERLATI FABIO (IT); CESCHEL GIANCARLO (IT); CLER) 6.Januar 1994 siehe das ganze Dokument ---	1-9
P,X	KULLMANN F ET AL: "Ursodeoxycholic acid ameliorates, but chenodeoxycholic acid exacerbates indomethacin induced inflammation in rats." DIGESTIVE DISEASE WEEK AND THE 97TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, D.C., USA, MAY 11-14, 1997. GASTROENTEROLOGY 112 (4 SUPPL.). 1997. A1021. ISSN: 0016-5085, XP002055422 siehe Zusammenfassung ---	1-9
P,X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 005, 30.Mai 1997 & JP 09 020679 A (YAKIDA AKIKUNI;TOKYO TANABE CO LTD), 21.Januar 1997, siehe Zusammenfassung ---	1-9
P,X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 008, 29.August 1997 & JP 09 095496 A (KAKEN PHARMACEUT CO LTD;TAKAHASHI MAKOTO; OTA SHUNSAKU), 8.April 1997, siehe Zusammenfassung ---	1-9
P,X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 009, 30.September 1997 & JP 09 124689 A (YAKIDA AKIKUNI;TOKYO TANABE CO LTD), 13.Mai 1997, siehe Zusammenfassung ---	1-9
P,X	WO 97 18816 A (CHILDRENS HOSP MEDICAL CENTER) 29.Mai 1997 siehe Seite 5, Zeile 3; Ansprüche 5,6,29,30 ---	1-9
A	RODA A ET AL: "IMPROVED INTESTINAL ABSORPTION OF AN ENTERIC COATED SODIUM URSODEOXYCHOLATE FORMULATION" PHARMACEUTICAL RESEARCH, Bd. 11, Nr. 5, Mai 1994, Seiten 642-647, XP000645007 ---	1-9
A	RODRIGUES C M P ET AL: "THE SITE-SPECIFIC DELIVERY OF URSODEOXYCHOLIC ACID TO THE RAT COLON BY SULFATE CONJUGATION" GASTROENTEROLOGY, Bd. 109, Nr. 6, Dezember 1995, Seiten 1835-1844, XP000645009 -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05848

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9620696 A	11-07-96	US 5585108 A	17-12-96
		AU 4425496 A	24-07-96
		CA 2206998 A	11-07-96
		EP 0801558 A	22-10-97

WO 9400126 A	06-01-94	IT 1255450 B	31-10-95

WO 9718816 A	29-05-97	AU 7737796 A	11-06-97
